

Selektivitäten (die erstaunlich groß sind) an Oligopeptide binden. Es ist nicht überraschend, daß sich die von den beiden Rezeptorklassen gebundenen Sequenzen unterscheiden. Die hier beschriebenen Rezeptoren sind aus einfach herstellbaren linearen Molekülen aufgebaut und können als Prototypen für kombinatorische Bibliotheken von molekularen Pinzetten auf der Basis vinyloger Sulfonylpeptide dienen, die nach Rezeptoren für vorgegebene Substrate gescreent werden können.

Experimentelles

Herstellung von **6b**: 7 mg des Sulfonylpeptides **1b** wurden in 2 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 0.5 mL TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 25 °C gerührt, anschließend bis zur Trockene eingengt und 2 h im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in 1 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 20 µL Diisopropylethylamin und 3.5 mg Bispentafluorophenylester **5** versetzt. Nach 2 d Rühren bei 25 °C wurden 5 mg (70%) des Rezeptors **6b** säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5) und Gelchromatographie an 30 g LH20 (CHCl_3) isoliert. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMF}$, 400 MHz): δ = 0.94 (12 H, d, J = 6.8 Hz): 1.26 (3 H, t, J = 7.0), 1.32 (6 H, d, J = 7.0), 1.92 (2 H, m), 3.19 (4 H, m), 3.71 (2 H, q, J = 6.9), 3.85 (2 H, m), 4.00 (2 H, t, J = 6.6), 4.06 (2 H, m), 4.18 (4 H, d, J = 6.3), 4.63 (2 H, m), 5.17 (2 H, m), 6.58–6.70 (10 H, m), 6.87 (2 H, dd, J = 15.1, J = 5.6), 7.11 (2 H, d, J = 9.2), 7.18–7.41 (20 H, m), 7.54 (2 H, d, J = 7.6), 7.59 (2 H, d, J = 8.4), 7.65 (2 H, t, J = 6.4), 7.94 (2 H, d, J = 9.3), 8.01 (2 H, d, J = 9.1), 8.42 (2 H, m, J = 9.1), 8.67 (2 H, d, J = 1.8), 8.71 (1 H, s), 9.20 (2 H, d, J = 8.2). HRMS: ber. für $\text{C}_{75}\text{H}_{95}\text{N}_{12}\text{O}_{18}\text{S}_6$ ($M + \text{H}$) 1691.5210, gef. 1691.5240.

Peptidaffinitätsassay mit Rezeptor **6b**: Die generelle Vorgehensweise ist in Lit. [5b] beschrieben. Nach 24 h Äquilibriumierung des Rezeptors **6b** (Ausgangskonzentration ca. 250 µM) in CHCl_3 mit der Tripeptidbibliothek und kontinuierlichem Schütteln hatte sich eine Gleichgewichtskonzentration des Rezeptors von 160 µM eingestellt. Ausgehend von der Annahme, daß wir Perlen, deren Rezeptorstellen zu 10% gesättigt sind, als tiefrot gefärbt detektieren, liegt die geschätzte minimale Bindungskonstante (K_d) für Rezeptoren, die in diesem Assay gefunden wurden, bei 694 ($\Delta G = -15.9 \text{ kJ mol}^{-1}$). 66 der am stärksten gefärbten Perlen wurden separiert und decodiert, dabei wurden 58 verschiedene Sequenzen gefunden. Ausgehend von der Verteilung der mehrfach aufgetretenen Sequenzen schätzen wir die Gesamtzahl der stark bindenden Sequenzen unter den Assaybedingungen auf ca. 250 aus 50 625 [10].

Herstellung von **7**: 120 mg Boc-(L-Phe)-(L-Ala)-(L-Val)-NHBn wurde in 7.5 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 2.5 mL TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 25 °C gerührt, anschließend zur Trockene eingengt und 4 h im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in 10 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit 100 µL Diisopropylethylamin und 84 mg Bispentafluorophenylester **5** versetzt und 3 d bei 25 °C gerührt. Während dieser Zeit bildete sich ein roter Niederschlag. Die Reaktionsmischung wurde über 50 g Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5) filtriert und die Fraktionen, die ausschließlich **7** (Dünnschichtchromatographie) enthielten, mit Gelchromatographie an 30 g LH20 (CHCl_3) gereinigt. Man erhielt so 12 mg (9%) des Rezeptors **7**. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMF}$, 400 MHz): δ = 0.90 (12 H, m), 1.25 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 1.34 (6 H, d, J = 7.2), 2.13 (2 H, m), 3.16 (2 H, m), 3.32 (2 H, dd, J = 13.6, J = 3.6), 3.61 (2 H, q, J = 6.9), 3.99 (2 H, t, J = 5.7), 4.31 (2 H, t, J = 6.6), 4.34 (4 H, d, J = 6.0), 4.51 (2 H, t, J = 7.2), 4.63 (2 H, m), 4.94 (2 H, m), 7.08 (2 H, d, J = 9.1), 7.14 (2 H, d, J = 7.4), 7.17–7.30 (14 H, m), 7.41 (4 H, m), 7.86 (2 H, d, J = 8.8), 7.92 (2 H, d, J = 9.1), 8.01 (2 H, d, J = 7.6), 8.43 (4 H, m), 8.62 (2 H, s), 8.68 (2 H, d, J = 7.2), 8.75 (1 H, d, J = 6.2), 9.27 (2 H, d, J = 8.3). HRMS: ber. für $\text{C}_{73}\text{H}_{82}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{Na}$ ($M + \text{Na}$): 1341.6070, gefunden 1341.6050.

Bindungsassay von Rezeptor **7**: Der Assay wurde wie für Rezeptor **6b** beschrieben durchgeführt. Die ermittelte Gleichgewichtskonzentration von **7** von 130 µM entspricht einer geschätzten minimalen Bindungskonstante von $K_d = 855$ ($\Delta G = -16.5 \text{ kJ mol}^{-1}$). 54 Sequenzen, darunter 49 unterschiedliche, wurden decodiert. Aus der Analyse der Replikate [10] schätzen wir die Zahl der Sequenzen mit hoher Affinität unter unseren Assaybedingungen auf 269.

Eingegangen am 24. März 1995 [Z 7827]

Stichworte: Kombinatorische Chemie · Peptidanaloga · Rezeptoren · Supramolekulare Chemie

- [1] Kürzliche erschienene Übersichtsartikel: M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251; *ibid.* **1994**, *37*, 1385–1401.
 [2] a) C. Gennari, B. Salom, D. Potenza, A. Williams, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2181–2183; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2067–2069; b) C. Gennari, H. P. Nestler, B. Salom, W. C. Still, *ibid.* **1995**, *107*, 1892–1893 bzw. **1995**, *34*, Nr. 16.
 [3] K. Teraishi, M. Saito, I. Fujii, H. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7153–7156; D. Maffre-Lafon, R. Escalé, P. Dumy, J.-P. Vidal, J.-P. Girard, *ibid.* **1994**, *35*, 4097–4098; A. Mucha, P. Kafarski, F. Plenat, H.-J. Christau, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12743–12754; H.-J. Musiol, F. Grams, S. Rudolph-Bohner, L. Moroder, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6144–6146; D. A. Campbell, J. C.

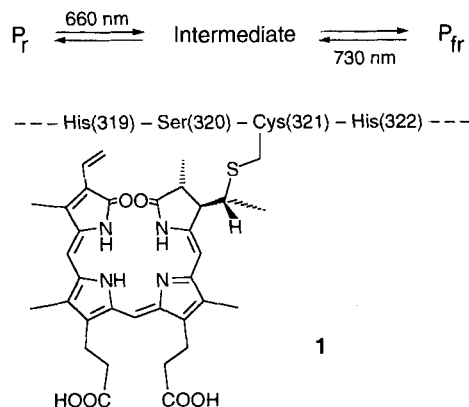
- Bermak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6039–6040; W. P. Malachowski, J. K. Coward, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7616–7624; *ibid.* **1994**, *59*, 7625–7634.
 [4] R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 661–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 633–636; W. J. Moree, L. C. van Gent, G. A. van der Marel, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1133–1150; W. J. Moree, G. A. van der Marel, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6389–6392.
 [5] a) S. S. Yoon, W. C. Still, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 567–578; b) A. Borchardt, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 373–374.
 [6] a) S. C. Zimmerman, W. Wu, Z. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 196–201; b) R. Boyce, G. Li, H. P. Nestler, T. Suenaga, W. C. Still, *ibid.* **1994**, *116*, 7955–7956; c) S. R. LaBrenz, J. W. Kelly, *ibid.* **1995**, *117*, 1655–1656; d) H. Wennemers, S. S. Yoon, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1108–1109.
 [7] M. H. J. Ohlmeyer, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, W. C. Still, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10922–10926.
 [8] Die Affinität von **6d** könnte 1/10 derjenigen von **6a–c** sein, und wir würden unter unseren Assaybedingungen keine Wechselwirkungen detektieren.
 [9] 15 Möglichkeiten für R und für jede der Position AA₁, AA₂, AA₃ ergibt 15³ = 50 625 verschiedene Sequenzen. Die verwendeten R und AA_n sind in Abbildung 2 aufgeführt.
 [10] Die statistische Auswertung der Sequenzdaten wurde mit dem Programm SACCs von Dr. Peter Shenkin (Columbia University) durchgeführt. Die Gesamtzahl bindender Sequenzen in der Bibliothek wird aus einer binomischen Analyse der Zahl der mehrfach aufgetretenen Sequenzen abgeschätzt und es gibt einen groben Anhaltspunkt über die Sequenzspezifität des getesteten Rezeptors.
 [11] a) 1 aus 15³ Möglichkeiten = 0.03%; b) 1 aus 15² Möglichkeiten = 0.4%.
 [12] a) A. Borchardt, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7469–7468; b) S. S. Yoon, W. C. Still, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2517–2519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2458–2460.

Ein Serylinoester des Phycocyanobilins als neues Modell für die Chromophor-Protein-Wechselwirkung des Phytochroms**

Ronald Micura und Karl Grubmayr*

Professor Albert Eschenmoser zum 70. Geburtstag gewidmet

Phytochrom ist der Photorezeptor der Photomorphogenese in höheren Pflanzen^[1]. Es existiert in zwei Formen (P_r = Phytochrom red, P_{fr} = Phytochrom far red), die sich in ihren Absorptionsspektren (660 bzw. 730 nm) unterscheiden und die photochemisch ineinander überföhrbar sind. Phytochrom P_r ist seiner Struktur nach ein Biliprotein. Durch Photoisomerisierung^[2] und eine Sequenz von Dunkelreaktionen^[3] wandelt sich

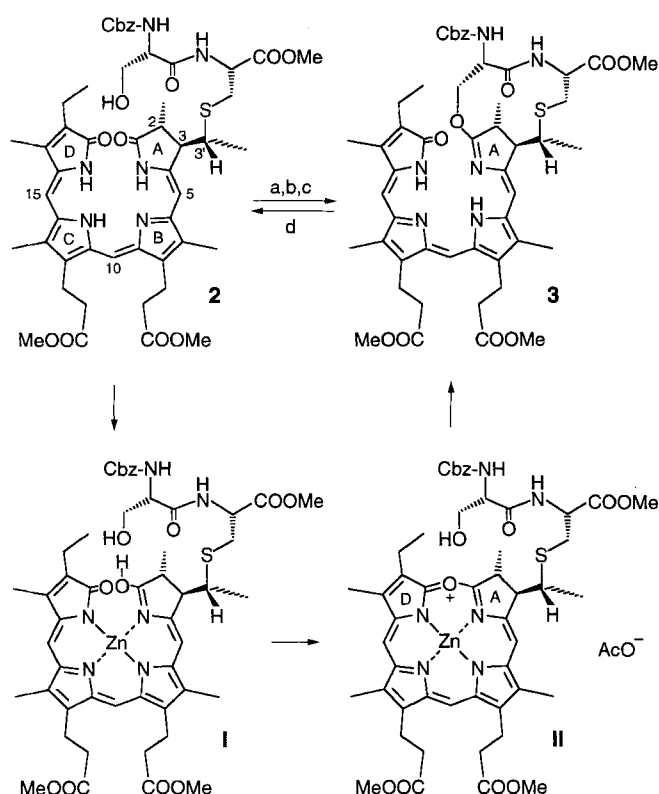


[*] Univ.-Doz. Dr. K. Grubmayr, Dipl.-Ing. R. Micura
 Institut für Chemie der Universität
 Altenbergerstraße 69, A-4040 Linz (Österreich)
 Telefax: Int. +732/2468-10
 E-mail: karl.grubmayr@jk.uni-linz-ac.at

[**] Diese Arbeit wurde vom österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt-Nr. P-9166) unterstützt.

P_r in die physiologisch aktive P_{fr} -Form um. Die Dunkelreaktionen sind spektroskopisch gut charakterisiert; die Struktur der beteiligten Intermediate und die der P_{fr} -Form sind jedoch weitgehend unbekannt^[4].

Wir berichten hier über ein neues Phytochrom-Modell. Den Ausgangspunkt bildet die Modellverbindung **2**^[5,6], deren Chromophor dem strukturverwandten Phycocyanobilin entstammt und deren dipeptidische Komponente der Ser(320)-Cys(321)-Teilstruktur der P_r -Form entspricht. Die kovalente Verknüpfung des Chromophors über die Hydroxygruppe des Serins unter Bildung des Iminoesters **3** steht dabei im Vordergrund. Diese Reaktion repräsentiert eine noch unberücksichtigte Form möglicher Chromophor-Protein-Wechselwirkungen mit charakteristischen Auswirkungen auf Reaktivität und Lichtabsorption.



Schema 1. a) CHCl_3 ; $\text{Zn}(\text{OAc})_2/\text{tBuOH}$; Et_3N ; 25°C ; 10 min. b) Ac_2O ; 55°C ; 50 min. c) $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; (22%). d) $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$; CF_3COOH ; 25°C ; 10 min (100%). Cbz = Benzyloxycarbonyl.

Die Synthese von **3** aus **2** (Schema 1; Tabelle 1) gelingt in einer Eintopfreaktion. Das Konzept nimmt Bezug auf die Synthese und das Reaktionsverhalten von Oxoniaporphinato^[7] und Oxoniachlorinato-Metallkomplexen^[8]. Mit der Bildung des Zinkchelats **I** wird die entscheidende Änderung der Chromophorstruktur, die Tautomerisierung des Ring-A-Lactams in seine Lactimform, bereits im ersten Schritt vorgenommen. Lediglich der chemischen Aktivierung dient die nachfolgende *O*-Acetylierung: Sie bewirkt die kinetisch begünstigte Cyclisierung zum Oxoniachlorinatozinkacetat **II** und ermöglicht den regioselektiven Angriff der serinischen Hydroxygruppe an Ring A. Die Dekomplexierung erfolgt bei der Aufarbeitung mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat.

Der Übergang von **2** nach **3** wird mit einem Farbwechsel von blauviolett nach türkisblau augenfällig. Das Ausmaß der bathochromen Verschiebung beträgt etwa 75 nm (Abb. 1, un-

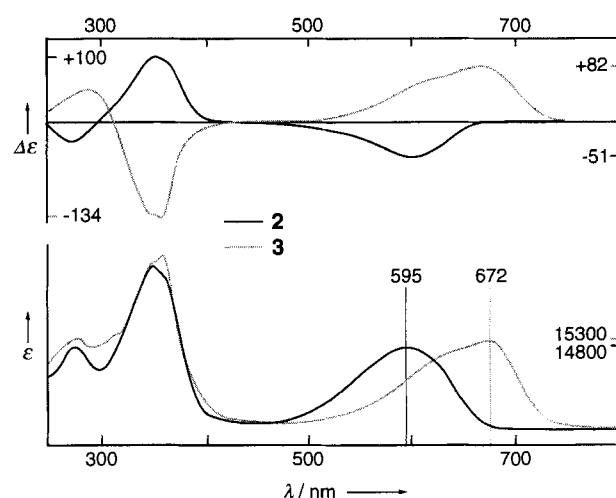


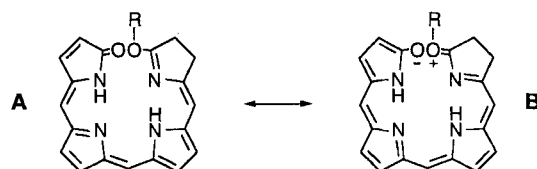
Abb. 1. CD-Spektren (oben) und UV/Vis-Spektren (unten) von **2** und **3**; CHCl_3 ; ca. 3×10^{-5} M.

Tabelle 1. Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten für **2** und **3**.

2: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ = 6.65 (s, 1H; H-(C10)), 5.97 (s, 1H; H-(C15)), 5.56 (s br., 1H; H-(C5)), 4.30 (ddd, $^3J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 3.9 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 3.0 Hz, 1H; H^α-Ser), 3.82 (dd, $^2J(\text{H,H})$ = 11.0 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 3.0 Hz, 1H; H(1)^β-Ser), 3.49 (dd, $^2J(\text{H,H})$ = 11.0 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 3.9 Hz, 1H; H(2)^β-Ser); $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ = 178.50 (C1), 112.38 (C10), 96.80 (C15), 92.55 (C5), 62.89 (C^β-Ser)

3: $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ = 11.85 (br., 1H; NH Ring B), 9.98 (s, 1H; NH Ring D), 6.81 (s, 1H; H-(C10)), 6.06 (d, $^2J(\text{H,H})$ = 11.5 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 0 Hz, 1H; H(1)^β-Ser), 5.90 (s, 1H; H-(C15)), 5.76 (d, $^4J(\text{H,H})$ = 0.5 Hz, 1H; H-(C5)), 4.15 (dd, $^3J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 3.5 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 0 Hz, 1H; H^α-Ser), 3.69–3.65 (verdeckt, 1H; H(2)^β-Ser); $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ = 182.23 (C1), 116.65 (C10), 101.63 (C5), 97.66 (C15), 68.17 (C^β-Ser)

ten) und wird mit der Donor-Acceptor-Umkehr bei der Transformation des Ring-A-Lactams ($\text{N} \rightarrow \text{C}=\text{O}$) zum Lactimether ($\text{N}=\text{C} \leftarrow \text{O}$) verständlich. In **3** erstreckt sich die konjugative Donor-Acceptor-Stabilisierung über den gesamten Chromophor und reicht, im Unterschied zu **2**, vom Ring-A-Lactimsauerstoff bis zum Ring-D-Lactamsauerstoff. Für eine qualitative Beschreibung der Elektronenanregung genügen demnach die Grenzstrukturen **A** und **B**. Ihre porphyrinähnliche Chromo-



phorgeometrie schafft in **A** eine kurze Lactimether-Lactam-Distanz und in **B** einen geringen (O^+/O^-)-Abstand; somit wird der Aufbau des elektrischen Übergangsmoments begünstigt. Andere experimentelle Daten stehen mit dieser Geometrie im Einklang: Die (4Z,10Z,15Z,5syn,9syn,14syn)-Anordnung des Chromophors ergibt sich aus dem Vorliegen charakteristischer Kreuzsignale in den H,H-NOESY-Spektren^[9]; die zugehörige *P*-Helix ist über den Vorzeichenwechsel der Cottoneneffekte bei 354 nm und 667 nm (Abb. 1, oben) ableitbar^[10].

Im Hinblick auf die Photochromie des Phytochroms erlaubt die Annahme eines Seryl-Ring-A-Iminoesters eine erste, experimentell abgesicherte Vorstellung über die Art der in Frage kom-

menden Chromophor-Protein-Wechselwirkung. Neben der richtigen Wiedergabe der absorptionsspektroskopischen Änderungen berücksichtigt das Modell aber auch die für biologische Regelsysteme verbindliche Möglichkeit zur Rückreaktion: Die Hydrolyse des Iminoesters **3** zum Lactam **2** verläuft säurekatalysiert innerhalb weniger Minuten.

Im Reaktionsschema des Phytochroms wäre einem Ser(320)-Iminoester aufgrund seiner Absorptionseigenschaften und seines chemischen Potentials der Platz eines Intermediats in der Nähe der P_{fr} -Form zuzuweisen. Grundsätzlich spricht auch nichts gegen die Annahme, daß das Strukturelement des Iminoesters in der P_{fr} -Form selbst erhalten bleibt; vor allem auch, weil **3**, ebenso wie **2**, an der zu Ring D exocyclisch liegenden Doppelbindung photoisomerisierbar ist^[11] und damit die von einem tauglichen Phytochrom-Modell geforderte Photoreversibilität gewährleistet.

Eingegangen am 7. April 1995 [Z 7876]

Stichworte: Enzymmodelle · Phycocyanobilin · Phytochrom

- [1] a) L. C. Sage, *Pigment of the Imagination. A History of Phytochrome Research*, Academic Press, San Diego, **1992**; b) W. Rüdiger, F. Thümmeler, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1242–1254; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1216–1228; c) K. Schaffner, S. E. Braslavsky, A. R. Holzwarth, *Adv. Photochem.* **1990**, 15, 229–277.
- [2] W. Rüdiger, F. Thümmeler, E. Cmiel, S. Schneider, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1983**, 80, 6244–6248.
- [3] a) Y. Inoue, W. Rüdiger, R. Grimm, M. Furuya, *Photochem. Photobiol.* **1990**, 52, 1077–1083; b) C.-F. Zhang, D. L. Farrens, S. C. Björling, P.-S. Song, D. S. Kliger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4569–4580; c) R. D. Scurlock, S. E. Braslavsky, K. Schaffner, *Photochem. Photobiol.* **1993**, 57, 690–695.
- [4] a) W. Rüdiger, *Photochem. Photobiol.* **1992**, 56, 803–809; b) H. Kandori, K. Yoshihara, S. Tokutomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10958–10959.
- [5] Die Synthese von **2** gelang durch Addition von Cbz-Ser-Cys-OME an racemischen Phycocyanobilindimethylester und anschließende chromatographische Abtrennung aus dem Gemisch der vier 2,3-trans-konfigurierten Diastereomere: H. Stumpe, N. Müller, K. Grubmayr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4165–4168.
- [6] Die Konfigurationszuordnung von **2** basiert auf der durch H,H-NOESY-Technik festgelegten (*1,1*)-Relativkonfiguration der Zentren 2, 3 und 3' (siehe Lit. [9]) sowie der chemischen Korrelation mit enantiomerenreinem (2*R*)-Phycocyanobilindimethylester. Dieser wurde durch chromatographische Enantiomerentrennung seines Ring-D-Methyliminoesters (siehe Lit. [8 b]) an Triacetylcellulose und nachfolgende Hydrolyse erhalten. Die (2*R*)-Konfiguration wurde über den Vergleich der CD-Spektren festgelegt: J. E. Bishop, J. O. Nagy, J. F. O'Connell, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8024–8035.
- [7] a) J.-H. Fuhrhop, P. Krüger, W. S. Sheldrick, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 339–359; b) J.-H. Fuhrhop, P. Krüger, *ibid.* **1977**, 360–370.
- [8] a) J. Iturraspe, A. Gossauer, *Photochem. Photobiol.* **1991**, 54, 43–49; b) R. Micura, K. Grubmayr, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 21, 2517–2522.
- [9] Konfigurationsrelevante Kreuzsignale in den H,H-NOESY-Spektren von **2** und **3**: 3 ↔ 5 ↔ 3'; 2' ↔ 3 ↔ 3'; 5 ↔ 7'; 8' ↔ 10 ↔ 12'; 13' ↔ 15 ↔ 17'.
- [10] a) G. Wagnière, G. Blauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1949–1954; b) *ibid.* **1976**, 98, 7806–7810; c) H. Falk, *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*, Springer, Wien – New York, **1989**, S. 426.
- [11] Die (15*Z* → 15*E*)-Photoisomerisierung bedarf der Thiolkatalyse: a) F. Thümmeler, W. Rüdiger, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1943–1951; b) H. Falk, N. Müller, T. Schlederer, *Monatsh. Chem.* **1980**, 111, 159–175. Die (15*E* → 15*Z*)-Photoisomerisierung erfordert keinen Thiolzusatz.

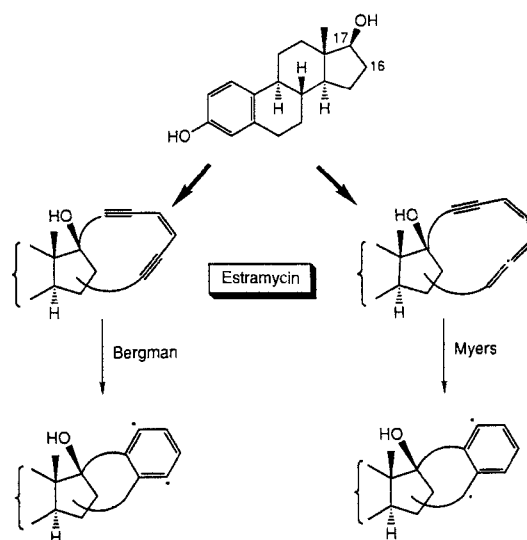
Estramycine: eine neue Familie von Diradikalvorläufern ausgehend von Östradiol**

Jing Wang und Pierre J. De Clercq*

Vor kurzem wurde eine neue Klasse von Cytostatica/Antibiotica bakterieller Herkunft entdeckt. Diese besteht aus Neocarzinostatin, den Esperamicin- und Calicheamicin-Familien, Dynemicin, Kedarcidin und C-1027 und eröffnet neue Perspektiven in der Chemotherapie von Krebserkrankungen^[1]. Die biologische Aktivität dieser Verbindungen besteht in der Spaltung der DNA durch Diradikale, die bei der Aktivierung mehrfach ungesättigter cyclischer Strukturelemente entstehen. Erst kürzlich wurde über DNA-spaltende Verbindungen berichtet, in denen die Einheit, die das Diradikal bildet, an bekannte DNA-Intercalatoren oder an Verbindungen, die sich an die kleine Furche der DNA anlagern, gebunden war^[2]. Ferner wurde mit den Taxamycinen eine neue Familie synthetischer Endiine beschrieben, in der die ungesättigte Einheit in eine Verbindung mit bekannter Antitumorstoffwirkung wie Taxol eingebettet ist^[3].

Wir untersuchen die chemotherapeutische Wirkung von Estramycinen, Verbindungen, in denen das potentielle Diradikal in Östradiol eingebaut wurde, da durch die Anbindung von Cytostatica an Hormone deren chemotherapeutische Aktivität gegen die auf Hormone ansprechenden Tumoren verstärkt werden kann^[4]. Da Mammakarzinome beim Menschen gewöhnlich reich an Östrogenrezeptoren sind, erscheinen gerade Östrogene – und insbesondere Östradiol – als geeignete Träger (Vektoren) für cytotoxische Verbindungen, um diese in die Zellkerne von rezeptorreichen Zellen zu transportieren^[5]. Die in Schema 1 gezeigten cyclischen Endiine und Alkeninallene sind potentielle Vorläufer, aus denen durch Bergman- bzw. Myers-Cyclisierungen die Diradikalzwischenstufen entstehen sollten^[6, 7].

Beim Entwerfen solcher Hybridmoleküle sollten sowohl die Reaktivität des ungesättigten Systems als auch die Affinität des modifizierten Östradiols zum Östrogenrezeptor berücksichtigt werden. Ganz entscheidend für die Auswahl einer erfolgversprechenden Zielverbindung ist die Kenntnis der strukturellen



Schema 1. Mögliche Reaktionswege von Estramycinen zu Diradikalen.

[*] Prof. Dr. P. J. De Clercq, Dr. J. Wang
Department of Organic Chemistry, University of Gent
Krijgslaan, 281 (S.4), B-9000 Gent (Belgien)
Telefax: Int. + 9/264-4998

[**] Diese Arbeit wurde vom National Fund for Scientific Research gefördert.